The background of the entire page features a large, semi-transparent watermark of the seal of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities. The seal is circular and contains a central figure, likely an eagle or a similar heraldic symbol, surrounded by text in German and English. The text 'BERLIN-BRANDENBURGISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN' is visible at the top, and 'BERLIN-BRANDENBURG ACADEMY OF SCIENCE AND HUMANITIES' is visible at the bottom. The seal is rendered in a light blue color that blends with the background.

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“  
Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (Hrsg.)

Interdisciplinary Study Group „Gene Technology Report“  
Berlin-Brandenburg Academy of Science and Humanities (Ed.)

**GENTHERAPIE IN DEUTSCHLAND.  
EINE INTERDISZIPLINÄRE BESTANDSAUFNAHME.**

THEMENBAND DES  
GENTECHNOLOGIEBERICHTES

ZUSAMMENFASSUNG

**GENE THERAPY IN GERMANY.  
AN INTERDISCIPLINARY SURVEY.**

SUPPLEMENT OF THE GERMAN  
GENE TECHNOLOGY REPORT

SUMMARY



**GENTHERAPIE IN DEUTSCHLAND.  
EINE INTERDISZIPLINÄRE BESTANDSAUFNAHME.**

THEMENBAND DES  
GENTECHNOLOGIEBERICHTES

ZUSAMMENFASSUNG

**GENE THERAPY IN GERMANY.  
AN INTERDISCIPLINARY SURVEY.**

SUPPLEMENT OF THE GERMAN  
GENE TECHNOLOGY REPORT

SUMMARY



berlin-brandenburgische  
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

## Inhalt

<b>Zusammenfassung</b>	5
Definition und Abgrenzung	5
Interdisziplinäres Monitoring: Problemfelder und Indikatoren	6
Stand der Forschung und der medizinischen Anwendungen	7
Rechtliche Rahmenbedingungen in Deutschland	12
Forschungsethische Implikationen der somatischen Gentherapie	13
Gentherapie in der öffentlichen Wahrnehmung	15
<b>Kernaussagen und Handlungsempfehlungen</b>	17
Technologieentwicklung und -anwendung	17
Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie	17
Öffentliche und private Forschungsförderung	18
<b>Literatur</b>	18

## Contents

<b>Summary</b>	19
Definition and Differentiation	19
Interdisciplinary Monitoring: Problem area analysis and indicators	20
The current state of research and medical application	21
Legal Framework in Germany	25
Research-ethical implications of somatic gene therapy	27
Gene therapy in public perception	28
<b>Core statements and recommendations</b>	30
Technology development and application	30
Enhancement applications and germ line therapy	30
Public and private research funding	31
<b>References</b>	31

## Zusammenfassung

Gentherapie steht derzeit nicht im Zentrum des öffentlichen Interesses. Die Gründe sind offensichtlich: Nach den Rückschlägen der 1990er Jahre folgte eine Phase intensiver Forschung; zell- und molekularbiologische Grundlagen ambitionierter neuartiger Therapiekonzepte waren unklar, und die ersten euphorisch begrüßten Therapieveruche waren offensichtlich noch nicht ausgereift. Inzwischen haben sich jedoch, weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit, neue Entwicklungen ergeben, die Gegenstand der vorliegenden Studie sind. Der Band „Gentherapie in Deutschland“ versucht, eine umfassende Darstellung des heutigen Standes der Forschung und des Potenzials der Gentherapie in Deutschland sowie eine interdisziplinäre Analyse unter Einbeziehung naturwissenschaftlicher und medizinischer Fakten, der juristischen Rahmenbedingungen, der ethischen Implikationen sowie der öffentlichen Wahrnehmung und Bewertung zu liefern.

## Definition und Abgrenzung

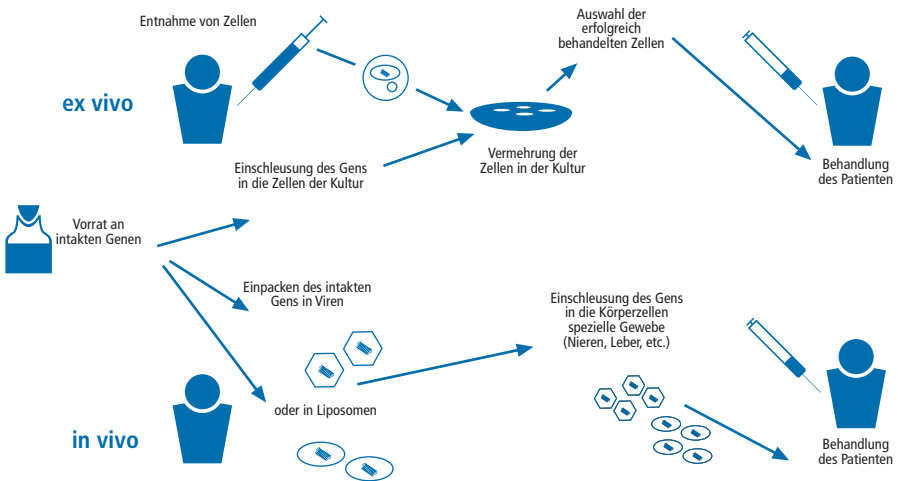
Gentherapie versucht, Defekte des Erbmaterials eines Menschen zu korrigieren. Bei der somatischen Gentherapie werden genetische Defekte nur in den Körperzellen modifiziert; sie zielt darauf ab, diese Defekte auf der molekularen Ebene der DNA durch Einschleusung korrekter Gene oder Genabschnitte zu beseitigen, oder aber die Folgen der genetischen Defekte durch eingeschleuste Gene abzuschwächen, indem deren Produkte geschädigte („kranke“) Zellen, zum Beispiel Krebszellen, abtöten.

Die Einschleusung erfolgt durch Vektoren, das heißt durch im Labor konstruierte DNA-Moleküle, in die die gewünschte Erbinformation eingebaut wurde, und die meist von Viren abstammen. Sie kann in vivo erfolgen, das bedeutet im Gewebe des Patienten selbst, oder aber ex vivo, das heißt in Zellen, die anschließend in den menschlichen Körper übertragen werden (Abbildung 1). Da hierfür auch Stammzellen verwendet werden können, ist der Übergang zur Stammzelltherapie fließend.

Eindeutig abzugrenzen ist die somatische Gentherapie von der Keimbahntherapie: Erstere richtet sich auf Körperzellen des Patienten, betrifft also nur diesen; letztere verändert das Erbmaterial der Ei- oder Samenzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) und wird daher an nachfolgende Generationen vererbt. Keimbahntherapie wird von den Autoren dieses Bandes – wie von der Gemeinschaft der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit – abgelehnt. Ein besonderes Problem besteht beim so genannten Enhancement. Hierbei werden möglicherweise nicht eigentlich pathologisch relevante Defekte korrigiert, sondern nichtkrankheitsrelevante Eigenschaften genetisch verändert; dies gilt sowohl für Anwendungen der somatischen als auch der Keimbahntherapie.

In die Untersuchung wurden unter anderem die regulatorisch auf die Genexpression und auf den Spleißprozess einwirkenden Vorgänge, wie zum Beispiel Demethylierungen und durch kleine RNA-Moleküle (siRNA) vermittelte Prozesse, nicht einbezogen. Letzteren wird zwar ebenfalls ein großes therapeutisches Potenzial zugeschrieben, doch handelt es sich hierbei nicht um Gentherapie im engeren Sinn.

Abbildung 1: Technische Verfahren eines Gentransfers



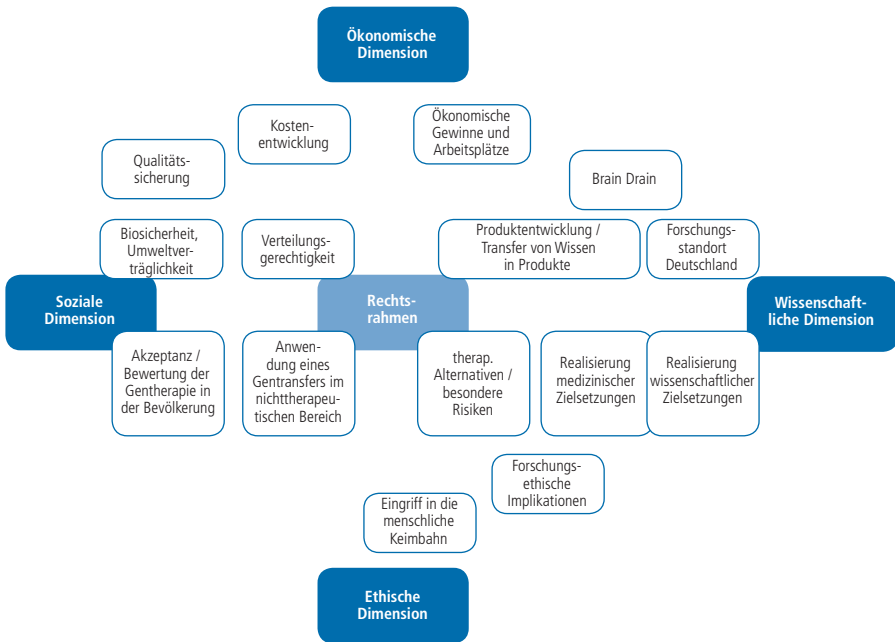
Quelle: mit Änderungen nach Winnacker et al., 2002:30

## Interdisziplinäres Monitoring: Problemfeldanalyse und Indikatoren

Der interdisziplinäre Ansatz des Bandes und der Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften geht von einer Indikatorenanalyse aus. Beruhend auf der Definition von Problemfeldern werden möglichst quantifizierbare Beschreibungen (sog. Indikatoren) gesucht, mit deren Hilfe ein komplexer Sachverhalt wie die Gentherapie bewertet werden kann. Problemfelder der Gentherapie schließen wissenschaftliche, soziale, ethische und ökonomische Dimensionen ein. Im Zentrum steht der Rechtsrahmen, durch den der Gesetzgeber das gesamte Gebiet „Gentherapie“ reguliert und kontrolliert (Abbildung 2).

Für ausgesuchte Indikatoren zu den Problemfeldern wird Zahlenmaterial aus etablierten Datenquellen zusammengetragen. Der Wert derartiger Indikatoren besteht darin, dass an sich nicht quantifizierbare Aussagen, wie zum Beispiel solche über „Erfolg“ oder „Akzeptanz“, in Messdaten erfasst und objektivierbar gemacht werden können. Ein weiterer Vorzug derartiger Indikatoren liegt darin, dass sie anhand von Zeitreihen Auskunft über Entwicklungen des Fachgebiets geben können. Nicht immer ist diese Idealsituation gegeben, vor allem dann nicht, wenn das Datenmaterial zu einzelnen Indikatoren nicht ausreichend ist. Die Indikatorentabellen des Buchs listen jedoch auch solche Indikatoren auf.

Abbildung 2: Problemfelder im Bereich der Gentherapie



Quelle: eigene Darstellung

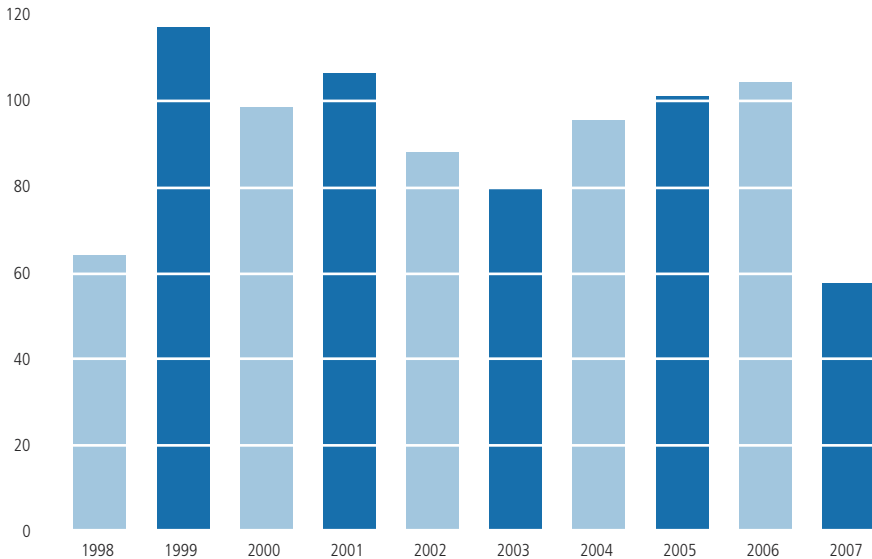
Geeignete Indikatoren sind beispielsweise: Anzahl der Studien zur Gentherapie (international und in Deutschland im Zeitverlauf), Forschungsaufwand, Patent-, Lizenz- und Publikationsfrequenz, Zahl der auf dem Gebiet aktiven Firmen sowie Beschäftigtenzahlen. Hierzu ist verlässliches und aktuelles Zahlenmaterial zugänglich. So wird zum Beispiel ersichtlich, dass die meisten Studien aus den USA stammen, in Europa das Vereinigte Königreich führend ist und derzeit nur ein geringer Anteil der Studien in der klinischen Phase III stattfinden, der unmittelbaren Vorstufe zum Zulassungsverfahren.

### Stand der Forschung und der medizinischen Anwendung

Bis heute gab es weltweit ca. 1400 klinische Studien zur Gentherapie, die meisten davon in jüngster Zeit. Jedoch fand Gentherapie bisher keinen Eingang in die ärztliche Praxis; bei den Studien handelt es sich um Versuche, individuelle Heilungsprozesse an einzelnen Patienten durch einen gentherapeutischen Eingriff zu bewirken. Erst nach Abschluss der Phase-III-Studien wird man entscheiden

können, ob Gentherapieverfahren eine Sackgasse darstellen, ob sie nur vereinzelt Anwendung finden oder ob sie allgemein anwendbare Heilverfahren sein werden. Selbst dann wird jedoch der Weg bis zur Anwendungsreife und behördlichen Zulassung weit sein. Einsatzgebiete von somatischen Gentherapieverfahren sind vor allem Krebserkrankungen und monogen bedingte Krankheiten (d.h. Krankheiten, die auf dem Defekt eines einzigen Gens beruhen).

Abbildung 3: Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998



Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2008

Eine qualifizierte Diskussion über Gentherapie setzt Kenntnisse der Verfahren und Vorgehensweisen voraus. Es werden daher zunächst die molekularbiologischen Methoden cursorisch dargestellt. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei den Vektoren, da sie das vorherrschende Werkzeug zur Einführung genetischen Materials in Zellen sind. Von Viren abgeleitete Vektoren haben den Vorteil, dass sie selbst mit häufig guter Effizienz in Zellen eindringen; sie bergen jedoch auch erhebliche Risiken. Neben viralen gibt es nicht virale Methoden zur Einbringung von Erbmaterial in Zellen. Allen ist gemeinsam, dass sie prinzipiell in jede Zelle eintreten können, also unbeabsichtigt auch in Zellen, die von der zu therapierenden Krankheit nicht betroffen sind (evtl. sogar in Zellen der Keimbahn).

Aus den genannten Gründen ist Gentherapieforschung in wesentlichen Teilen Vektorforschung. Es geht dabei vor allem um die Sicherheit und die Effizienz der Vektoren, denn an Sicherheitsproblemen scheiterten die ersten gentherapeutischen Versuche Ende des vorigen Jahrhunderts. 1999 starb ein Patient an einer heftigen Immunreaktion gegen einen adenoviralen Vektor, der an der



University of Pennsylvania zur Gentherapie einer tödlichen Stoffwechselkrankheit eingesetzt wurde. Später traten in Paris nach einer an sich erfolgreichen Gentherapie einer schweren Immunschwächekrankheit Komplikationen auf: Mehrere Patienten entwickelten, meist erst Jahre nach dem Eingriff, Leukämien. Bei dem verwendeten Vektor handelte es sich um einen abgewandelten Retrovirus, der als Krebsverursacher bekannt ist. Trotz dieser und anderer Rückschläge stellen gerade diese Studien ein „proof of principle“ dar und sind ein Beleg dafür, dass Gentherapie im Prinzip funktionieren kann.

Die Therapieexperimente mit Todesfolge und die Wirkungslosigkeit zahlreicher anderer Versuche waren jedoch keineswegs das Ende der Gentherapieversuche. Der Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten verlagerte sich von der klinischen Anwendung zurück in die experimentelle Forschung. Derzeit wird vor allem an der Entwicklung viraler Vektoren gearbeitet, die bestimmte Eigenschaften des Virus nutzen, andere unerwünschte jedoch, wie zum Beispiel die Fähigkeit zur Vermehrung, nicht mehr besitzen. Gewünschte Eigenschaften des Virus sind zum Beispiel seine Fähigkeit, die Zell- und vor allem die Zellkern-Membran zu durchdringen und seine Erbinformation in das Genom der Zielzelle zu integrieren. Unerwünscht, weil gefährlich für die Vermehrungsfähigkeit, sind die durch sie ermöglichte Ausbreitung im Gewebe und ihre potenzielle Immunogenität. In der experimentellen Forschung finden heute vor allem Retroviren inkl. Lentiviren, Adenoviren und Adeno-assoziierte Viren Verwendung, wobei die Retroviren als Vektoren für Transfektionsversuche am Menschen wegen ihrer tumor-erzeugenden Wirkung kaum Aussicht auf behördliche Zulassung haben werden.

Nach der Entwicklung von potenziell anwendbaren Vektoren verlangen die zuständigen Genehmigungsbehörden vor der Zulassung von klinischen Studien umfangreiche Untersuchungen zur Effizienz und biologischen Sicherheit eines Vektors für die Gentherapie, so unter anderem Ergebnisse zu:

- ▶ Reinheit und Integrität des genterapeutischen Produktes,
- ▶ Biodistribution, das heißt, es muss bekannt sein, von welchen Zellen neben den Zielzellen der Vektor möglicherweise (und unbeabsichtigt) aufgenommen werden könnte. Hier wird ein besonderes Augenmerk auf die Keimbahnzellen gerichtet, deren Transfektion ausgeschlossen oder zumindest minimiert werden muss.
- ▶ Genotoxizität, das heißt, es muss bekannt sein, ob der Vektor durch Einbau „an der falschen Stelle“ zum Beispiel Tumorwachstum oder einen so genannten programmierten Zelltod (Apoptose) auslösen könnte.
- ▶ Immunotoxizität, das heißt, es muss ausgeschlossen werden, dass der Vektor, das eingefügte Gen oder dessen Produkt eine mehr oder minder heftige Immunantwort auslösen. Wie die Genotoxizität kann auch die Immunotoxizität kontext- und dosis-abhängig sein.
- ▶ Dosis, das heißt die Menge des eingeschleusten Genterapiekonstruktes. Dies ist ein besonders kritischer Faktor, da eine zu niedrige Dosierung die Wirksamkeit beeinträchtigt, eine zu hohe Dosis geno- und immunotoxische Nebenwirkungen zur Folge haben kann.
- ▶ Freisetzung und Mobilität des Genterapeutikums sowie die noch wenig erforschte Interferenz mit anderen Therapeutika.

Im Prinzip können alle diese Parameter im Tierversuch oder teilweise auch in Zellkulturen überprüft werden. Allerdings kann die fehlende Übertragbarkeit von Erkenntnissen vom Tier- oder Zellversuch auf den Menschen zu katastrophalen Fehleinschätzungen führen, wie die klassische Pharmaforschung wiederholt gezeigt hat.

Die Methoden des Gentransfers erfordern über die eigentliche Vektorforschung hinaus die Entwicklung unterstützender, so genannter akzessorischer Technologien, wie zum Beispiel derjenigen zur Isolierung und Vermehrung von Zellen. Hierbei geht es unter anderem um die Balance zwischen Effizienz bzw. Stabilität der gentherapeutischen „Werkzeuge“ und der Kontrolle ihrer Vermehrung im Zielgewebe. Zu große Effizienz kann nicht nur therapeutisch positive Effekte, sondern auch unerwünschte Nebenwirkungen haben. Über diese angrenzenden zellbiologischen Technologien hinaus sind Fortschritte auf den Gebieten der Endoskopie, Kathetertechnologie, Mikrochirurgie und der bildgestützten Punktionsverfahren erforderlich, vor allem dort, wo eine Gentherapie unmittelbar in vivo erfolgen soll. Ebenso werden Monitoringverfahren zur Verfolgung des Therapieerfolgs und seiner Nebenwirkungen entwickelt, mit deren Hilfe genetisch modifizierte Gewebe und Zellen mit hoher Auflösung und Empfindlichkeit sichtbar gemacht werden können.

Zu beobachten ist derzeit, dass Grundlagenforschung und medizinische Anwendung räumlich und zeitlich parallel stattfinden. Wie in den USA bereits seit Jahrzehnten üblich, werden zunehmend naturwissenschaftlich-molekularbiologisch arbeitende Forschergruppen unmittelbar benachbart zu den Kliniken angesiedelt. Man spricht heute von „Molekularer Medizin“ als von der Wissenschaft, die die molekularen und biochemischen Ursachen von Krankheiten erforscht und damit die Grundlagen für kausale Therapien schafft. Drei Wirkprinzipien werden verfolgt:

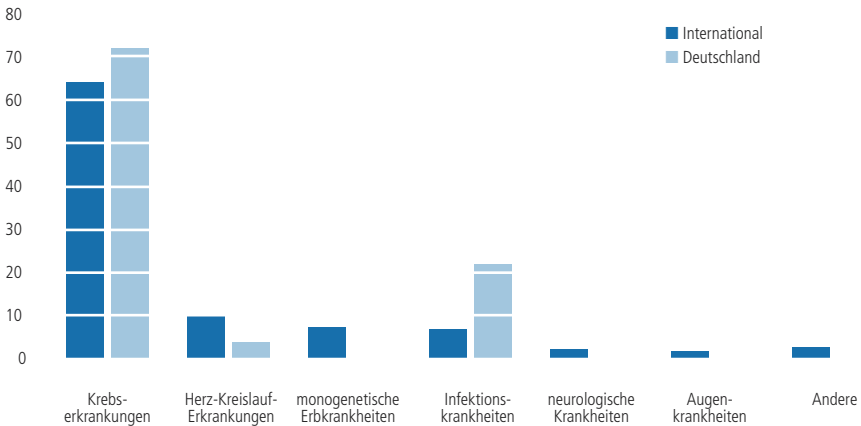
- ▶ der gentechnische Ersatz defekter Gene,
- ▶ die Zerstörung „kranker“ (d.h. wuchernder oder pathologisch wirkender) Zellen und Gewebe,
- ▶ die Einführung gentechnisch veränderter Zellen, zum Beispiel zum Ersatz nicht mehr funktionsfähiger Zellen.

Die Indikationen für Gentherapien sind – wie bereits genannt – vorwiegend monogen bedingte Krankheiten und Krebserkrankungen. Die Indikation „Krebs“ betrifft weltweit etwa zwei Drittel, in Deutschland sogar drei Viertel der Studien (Abbildung 4). Es folgen Herz-Kreislauf-Erkrankungen (9%) und die klassischen genetisch bedingten Krankheiten (8%).

In China ist bereits seit 2003 ein gentechnisches Krebs-Therapeutikum zugelassen und mehrtausendfach angewendet worden (Gendicine®). Details der Therapiemethodik wurden allerdings bisher nicht in internationalen Fachzeitschriften publiziert, und Therapieprotokolle sind der westlichen Wissenschaft bisher kaum zugänglich. Trotz dieser ersten klinischen Anwendungen muss hier nochmals betont werden, dass die somatische Gentherapie noch weit von einer routinemäßigen Anwendung in der ärztlichen Praxis entfernt ist.

Erstmals wurden Gentherapie-Verfahren zur Behandlung von sehr seltenen monogenen Immundefizienzkrankheiten (ADA-SCID bzw. SCID-X1) erprobt. Hinzu kam als weitere Krankheit die Chronische Granulomatose (CGD) und das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), wofür Gentherapien in

Abbildung 4: Indikationen für gentherapeutische Studien (in Prozent)



Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2008; DeReG-Datenbank, Stand Mai 2005

Deutschland entwickelt wurden. Nicht zufällig handelt es sich auch hier um die gentechnische Korrektur und die Transplantation von Blutstammzellen aus dem Knochenmark, welches der Transfektion und Transplantation besonders gut zugänglich ist. Zu dieser Gruppe von Indikationen gehört auch die Adrenoleukodystrophie, die 2007 in Paris erstmals therapiert wurde, und deren gentherapeutische Behandlung zu einer Verbesserung der akuten klinischen Symptome führte. Allerdings kann derzeit noch keine Aussage zur längerfristigen klinischen Wirksamkeit gemacht werden, da Langzeitdaten noch nicht vorliegen. Von den häufig auftretenden monogen bedingten Krankheiten sind es insbesondere die Hämophilie (Bluterkrankheit) sowie die  $\beta$ -Thalassämie und die Sichelzellanämie, an deren Heilung durch Gentherapie intensiv geforscht wird. Insgesamt befinden sich alle diese Gentherapie-strategien jedoch noch in frühen Stadien der klinischen Forschung.

Die meisten klinischen Gentherapiestudien gibt es in der Onkologie. Wegen der Komplexität der Erkrankung richten sich die gentherapeutischen Ansätze hierbei nicht auf die Reparatur oder den Ersatz mutierter Gene, sondern auf die Zerstörung der Tumorzellen

- ▶ durch zytotoxisch wirkende Gene/Genprodukte,
- ▶ durch die Expression antigen wirkender Genprodukte oder
- ▶ durch die Aktivierung von Faktoren/Signalwegen, die zu einer Hemmung des Wachstums bzw. zur Zerstörung der Blutgefäße führen, die die Durchblutung des Tumorgewebes vermitteln.

Obwohl die meisten Gentherapieprojekte in den USA verfolgt werden, spielt Europa insbesondere auf dem Gebiet der Immunotherapie eine wachsende Rolle. Zahlenmäßig nimmt Deutsch-

land hinter den USA und England den dritten Platz ein. In der Bundesrepublik Deutschland fördern vor allem die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) entsprechende Forschungen; wegen des potenziell großen Marktes auf dem Gebiet der Onkologie beteiligen sich aber auch Industriefirmen an diesen Entwicklungen. Bei akademischen Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern besitzt die Gentherapieforschung eine gewisse Attraktivität.

## Rechtliche Rahmenbedingungen in Deutschland

Gentherapie wird nach bundesdeutschem Recht als eine „medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimittel“ nach § 4 Abs. 9 Arzneimittelgesetz (AMG) definiert. Die rechtliche Zulässigkeit klinischer Prüfungen basiert wesentlich auf einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Da aber mit jedem Gentherapieversuch wissenschaftliches Neuland betreten wird, sind sowohl Risiko als auch Nutzen einer Gentherapie derzeit schwer abzuschätzen bzw. mit jedem wissenschaftlichen Fortschritt auf diesem Gebiet neu zu bewerten. Folgende Risiken werden in Betracht gezogen:

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der beteiligten Patienten,
- ▶ unmittelbare Risiken für Dritte und für die Umwelt (z.B. Freisetzungsrisiken),
- ▶ mittelbare ethische Risiken, die sich aus der Möglichkeit einer (auch unbeabsichtigten) Keimbahntransfektion bzw. aus einer „neuen Eugenik“ ergeben.

Einigkeit besteht darin, dass die noch vor zehn Jahren vorherrschende optimistische Einschätzung der zu erwartenden geringen Risiken derzeit nicht mehr haltbar ist. Andererseits wird zum Beispiel von der „Senatskommission für Grundsatzfragen der Gentechnik“ der DFG hinsichtlich der Gentherapieforschung zumindest für anders nicht therapierbare Krankheiten vorsichtig optimistisch argumentiert, wenn auch hier mögliche Anwendungen der Gentherapie erst in weiter Ferne gesehen werden.

Formell und rechtsverbindlich werden Gentherapieversuche einschließlich klinischer Studien durch das Embryonenschutzgesetz, das den präklinischen Bereich regulierende Gentechnikgesetz, das Arzneimittelgesetz und die Verordnung über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (kurz: GCP-Verordnung) und schließlich durch die einschlägigen Paragraphen des Strafgesetzbuches geregelt.

Klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln regelt das Arzneimittelgesetz (AMG). Es unterscheidet hierbei den jeweiligen Handlungszweck, das heißt, ob das Ziel dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn dient oder ob es sich um individuelle Heilversuche handelt. Die Genehmigung einer klinischen Prüfung ist zweistufig: Zunächst muss die nach Landesrecht zuständige Ethikkommission und anschließend die Bundesoberbehörde, das Paul-Ehrlich-Institut, zustimmen. Die Ethikkommissionen müssen bei Gentherapieversuchen Sachverständige hinzuziehen oder Gutachten einholen. In jedem Fall handelt es sich um Einzelfallprüfungen.

Ein Sonderfall ist die somatische Gentherapie bei Embryonen: Das Embryonenschutzgesetz verbietet jeglichen Eingriff an in vitro oder in vivo erzeugten Embryonen. Realistischer, weil nicht vom Embryonenschutzgesetz oder vom Strafgesetz betroffen, ist eine pränatale gentherapeutische Behandlung eines Fetus, das heißt eine Therapie in utero. Basierend auf einer Pränataldiagnostik ist sie eine der Optionen, die für die Zukunft avisiert werden.

Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn, das heißt zielgerichtete Eingriffe in Zellen der Keimbahn verbietet das Embryonenschutzgesetz. Derzeit werden sie darüber hinaus aus ethischen Gründen nicht erwogen, sondern vielmehr kategorisch abgelehnt. Dabei kommt das stärkste Argument gegen eine Keimbahntherapie von der Wissenschaft selbst: Die unmittelbar beim Individuum oder evtl. erst in späteren Generationen auftretenden Folgen eines Eingriffs in ein System von der Komplexität des menschlichen Genoms sind nicht nur technisch-praktisch, sondern prinzipiell nicht vorhersehbar. Derzeit wäre eine Keimbahntherapie auch technisch nicht machbar. Zudem gibt es praktisch keine medizinisch begründete Indikation für ihre Anwendung.

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom, das so genannte genetische Enhancement, sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Allerdings wird schon lange, spätestens seit jenem „Man and His Future“-Symposium von 1962 (vgl. Wolstenholme, 1963) über die Möglichkeit der Veränderung der genetischen Ausstattung des Individuums oder auch der Spezies Mensch diskutiert. In neuerer Zeit taucht das Thema als „neue Eugenik“ wieder auf. Man kann dabei von der derzeit „ungerechten“, weil ungleichen Verteilung genetischer Ausstattungen ausgehen und deren Korrektur zur Herbeiführung von Chancengleichheit fordern. Abgesehen von solchen – utopischen – Ideen findet Enhancement heute bereits außerhalb der Gentechnik, zum Beispiel in der Schönheitschirurgie und der Neuro-Pharmakologie statt und ist von Teilen der Gesellschaft zumindest akzeptiert.

Ähnlich wie zwischen therapeutischen und Enhancement-Anwendungen wird die Grenzlinie des ethisch Akzeptablen zwischen somatischen Eingriffen und solchen in die Keimbahn gesehen. Letztere stellen de facto Eingriffe in die Entwicklung und Evolution des Menschen dar, die unabsehbare Folgen für das Individuum und seine Nachkommenschaft haben.

## Forschungsethische Implikationen der somatischen Gentherapie

Die Mehrheit der Bevölkerung steht der somatischen Gentherapie grundsätzlich positiv gegenüber, obwohl man davon ausgehen kann, dass neuartige Techniken grundsätzlich zunächst auf Furcht und Ablehnung stoßen. Für die somatische Gentherapie wird das ethische Postulat akzeptiert, naturwissenschaftliches und medizinisches Handeln solle dem Wohl des Menschen dienen. Die positive Grundeinstellung beruht auf dem vermuteten Nutzen der Gentherapie und nicht zuletzt auf den euphorischen Heilsversprechen der Wissenschaft. Die ethische Diskussion unterscheidet, analog der rechtlichen, zwischen somatischer und Keimbahntherapie sowie zwischen therapeutischen und verbessernden Eingriffen. Die somatische Gentherapie mit heilender Absicht gilt dabei wegen ihrer hochrangigen Ziele als ethisch legitim.

Abbildung 5: Mögliche Anwendungen des Gentransfers

Zielsetzung	Therapie/Prävention von Krankheiten	Enhancement
Reichweite des Eingriffs		
Körperzellen	somatische Gentherapie	Gendoping
Keimzellen	Keimbahntherapie	Verbesserung der genetischen Ausstattung von Nachkommen

Dieser Konsens ist jedoch zu hinterfragen und in eine Nutzen-Risiko-Abwägung einzubeziehen: Risiken werden mit den Rückschlägen der Gentherapieversuche aus den 1990er Jahren belegt, der Nutzen mit dem erfolgreichen „proof of principle“. Allerdings beruhen beide Argumente auf kleinen Fallzahlen für einzelne Indikationen bzw. auf Heilversuchen und klinischen Studien mit wenigen oder einzelnen Patienten. Statistisch zuverlässige Daten sind meist nicht verfügbar und einige der Studien liegen zudem weit zurück und wurden zum Teil unter Nichteinhaltung erteilter Auflagen bzw. illegalen Versuchsbedingungen durchgeführt. Für die klinischen Studien der näheren Zukunft und für die Anwendung von Gentherapiestudien am Menschen sind die Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden somit bis auf Weiteres auf die derzeitig begrenzte Datenlage und Ermessensspielräume angewiesen.

Einige ethische Richtlinien stehen dennoch zur Verfügung: Ethisch akzeptabel sind Gentherapieanwendungen vorerst nur bei sehr schweren oder bei lebensbedrohenden Krankheiten, die mit anderen Methoden nicht therapierbar sind. Erste ethische Voraussetzung ist die informierte Zustimmung des Patienten bzw. bei Kindern und nicht zustimmungsfähigen Personen die Zustimmung der Eltern bzw. des Vormundes. Die Zustimmung hängt ganz überwiegend von der Einstellung und Erwartung des behandelnden Personals ab sowie von den Informationen, die diesem zur Verfügung stehen und die es an den Patienten weitergibt. Im Vordergrund muss der Individualnutzen für den Patienten stehen; aber auch der Erkenntnisgewinn für zukünftige Behandlungen muss in die ethische Bilanz einbezogen werden. Eine Grenze zieht hier das ethische Gebot, den Menschen nicht zu instrumentalisieren. In der Summe ergibt sich aus diesen Gesichtspunkten eine Pattsituation, die vom behandelnden Arzt und der zuständigen Ethikkommission nur durch subjektive Gewichtungen aufgelöst werden kann. Die Bundesärztekammer und die DFG haben in dieser Situation Verfahrensaufgaben und interpretierbare ethische Hinweise formuliert. Der Gentherapeut kann zusätzlich frühere Einzelfallentscheidungen der Ethikkommissionen, Ärztekammern und Zulassungsbehörden zu Rate ziehen.

Die ethischen Fragen zu gentechnischen Eingriffen in die menschliche Keimbahn wurden im Zusammenhang mit den Rechtsfragen bereits diskutiert. Keimbahntherapie wird nicht nur national, sondern auch international, zum Beispiel durch die European Society of Gene and Cell Therapy, abgelehnt. Von offizieller Seite wird die Keimbahntherapie in Deutschland nicht diskutiert; man beschränkt sich auf Hinweise auf deren Verbot. Die ethischen Argumente für die Ablehnung sind

wiederum die unüberschaubare Risikosituation, das Dambruchargument und das Verbot der Instrumentalisierung des Menschen. Dagegen beziehen sich die Befürworter auf das Gebot, schwer Kranken zu helfen und dem Wohl der Menschheit zu dienen. Hinsichtlich dieses Arguments ist allerdings zu berücksichtigen, dass es keine medizinisch begründeten Indikationen für die Keimbahntherapie gibt.

## Gentherapie in der öffentlichen Wahrnehmung

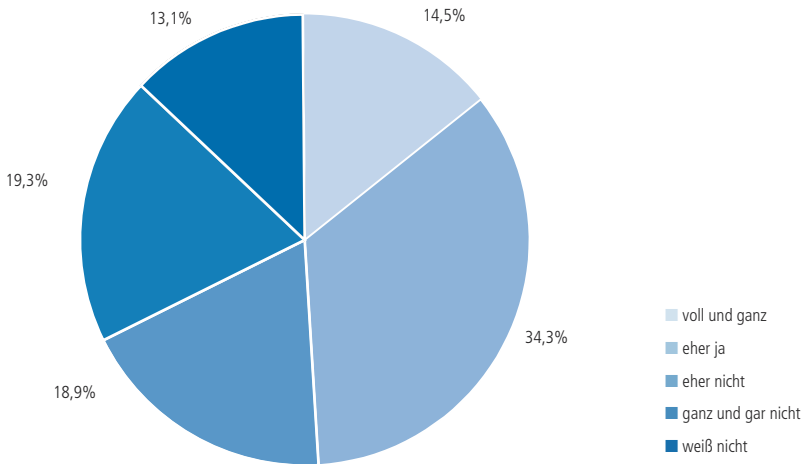
Anders als die grüne Gentechnik bestimmt die Gentherapie nur in geringem Ausmaß die öffentliche Debatte über die Gentechnik. Das mag an der eingangs beschriebenen Situation liegen, dass nach den anfänglichen Rückschlägen seit ca. einem Jahrzehnt unspektakuläre, zellbiologische Grundlagenforschung betrieben wird, um die naturwissenschaftlichen Voraussetzungen für erfolgreiche Therapien zu schaffen.

Fundierte Zahlen zur öffentlichen Meinung liefert die Befragung des Eurobarometer 64.3 von 2005. Zunächst ergab die Befragung, dass 2005 nur weniger als die Hälfte der befragten Personen von der Gentherapie gehört hatten (europaweit 45%, in Deutschland 41%). Die Akzeptanz war dagegen wesentlich größer als bei der Anwendung gentechnischer Verfahren im Agrarbereich. Der Bio-tech-Survey von 1997 ergab beispielsweise fast 70 Prozent Zustimmung für gentherapeutische Verfahren; unter denen, die Gentechnik im Nahrungsbereich ablehnen, sprachen sich sogar nur 9 Prozent gegen Gentherapie aus (vgl. Hampel/Pfennig, 1999). Begründet werden diese Werte durch die positive Erwartungshaltung auf neue medizinische Therapieverfahren. Seither, das heißt zwischen 1997 und 2005, hat sich zwar eine größere Skepsis breit gemacht, die Zustimmungswerte liegen jedoch noch immer weit über denen der grünen Gentechnik. Allerdings sprachen sich in Deutschland 2005 20 Prozent der Befragten entschieden gegen Gentherapie aus, doppelt so viele wie im europäischen Durchschnitt (Abbildung 6).

Im Einzelnen war die Nutzenwahrnehmung hier relativ gering, wohl weil noch keine verbreiteten therapeutischen Anwendungen sichtbar sind. Frauen äußerten sich skeptischer als Männer; die Nutzenwahrnehmung stieg mit dem Bildungsgrad. Auch die Risikowahrnehmung war beträchtlich: 54 Prozent der Deutschen erwarteten, dass mit Gentherapie Risiken verbunden sind: bei den 15-24-jährigen sind es weniger (44%), bei den über 64-jährigen mehr (62%). Auffallend ist, dass sich nur wenige Deutsche durch die zuständigen Regulierungsbehörden geschützt fühlen. Mit zunehmendem Bildungsstand nimmt das Vertrauen in den Schutz durch die Regulierungsbehörden jedoch zu. Beide Gruppen, Skeptiker wie Befürworter der Gentherapie, fordern strengere Regulierung.

Die Akzeptanz der Gentherapie folgt nicht wie bei anderen Technologien dem so genannten Defizit-Modell, das heißt, Defizite bei der Informiertheit über die Gentherapie vermindern die Akzeptanz nicht. Zunehmendes Wissen führt allerdings zu einer größeren Polarisierung, das heißt die Zahl derer, die keine Meinung haben, sinkt. Und letztlich korreliert der Stand des Wissens über Zellen, Gene und Moleküle eindeutig mit der Zustimmung zur Gentherapie. Eine ähnliche Korrelation ist beim Zusammenhang zwischen erwartetem Nutzen und positiver Einstellung zu beobachten.

Abbildung 6: Unterstützung der Gentherapie in Deutschland



Datenbasis: Eurobarometer 64.3, 2005

Die Komplexität des Zusammenhangs so unterschiedlicher Parameter wie der Risiko- und Nutzen-Wahrnehmung mit der ethischen Akzeptabilität machen eindeutige statistische Angaben unmöglich. Hier fasst man die Daten zu einer Typologie in Befürworter, risikotolerante Befürworter und Gegner der Gentherapie zusammen; diese drei Typen sind nach dieser Analyse etwa in gleicher Größe vertreten. Hinsichtlich ihrer Bereitschaft zur Teilnahme am öffentlichen Diskurs konnten folgende Ergebnisse festgehalten werden: An Demonstrationen würden weder die Mehrheit der Befürworter noch die der Gegner teilnehmen. Beide Gruppen unterscheiden sich aber wesentlich in ihrer Bereitschaft, sich an Diskussionen oder Hearings zu beteiligen: Fast die Hälfte der Gegner (43%), aber nur 22% der Befürworter der Gentherapie gibt an, keinesfalls an einer öffentlichen Diskussion über Gentechnik teilnehmen zu wollen. Auch nach anderen Kriterien erweisen sich die Befürworter deutlich bereiter, ihre Interessen aktiv zu vertreten.

Insgesamt ist festzuhalten, dass Gentherapie die Bevölkerung in erheblich geringerem Ausmaß bewegt als zum Beispiel Nahrungsmittel, die aus gentechnisch veränderten Agrarprodukten hergestellt wurden. Die Positionen sind hier weniger polarisiert. Vom Nutzen und von der ethischen und praktischen Unbedenklichkeit ist man jedoch nur bedingt überzeugt. Dennoch befürwortet eine signifikante Mehrheit eine therapeutische Anwendung. Während die Kritiker der Gentherapie ihre ablehnende Haltung primär mit ethischen Kriterien begründen, berufen sich die Befürworter eher auf wissenschaftliche Argumente. Es ist jedoch abzusehen, dass sich diese Haltung verändern kann, sobald neue Erfolge oder Misserfolge von Gentherapiestudien in der Öffentlichkeit bekannt werden.



# Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

## Technologieentwicklung und -anwendung

Durch das Humangenomprojekt sind viele tausend Gene mit Krankheitswert identifiziert worden. Damit wird prinzipiell ein gezielterer Einsatz von Gentherapien möglich. Voraussetzung dafür ist jedoch die Beseitigung der aktuell bestehenden technischen Schwierigkeiten bei gentherapeutischen Ansätzen.

Nach den Rückschlägen in den 1990er Jahren konzentriert sich die somatische Gentherapie heute vor allem auf die Entwicklung effizienter und „sicherer“ Vektoren. Sie stimuliert damit nicht nur die medizinische Anwendung, sondern auch die molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung. Von Bedeutung für die Zukunft der Gentherapie werden außerdem Fortschritte in den akzessorischen Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, verschiedenen Bildgebungsverfahren sowie Entwicklungen in der molekularen Toxikologie sein.

Trotz vielversprechender präklinischer Daten hat sich bisher keiner der Gentherapieansätze so bewährt, dass er beispielsweise konventionelle Tumorthérapien wie Operation, Chemotherapie oder Bestrahlung ersetzen könnte. Hingegen scheint die Kombination von gentherapeutischen mit anderen experimentellen oder etablierten konventionellen Therapien ein sinnvoller und zukunftsweisender Weg zu sein. Aufwand, Risiken und Nutzen von Gentherapieansätzen müssen daher ständig mit anderen Ansätzen wie Prävention oder Small-Molecule-Therapie verglichen werden. Derzeit ist nicht absehbar, wann (und ob überhaupt) somatische Gentherapie von individuellen Heilversuchen an einzelnen Patienten zu einer breiten Anwendung bei gravierenden und häufigen genetisch bedingten Erkrankungen entwickelt werden kann. Somatische Gentherapie wird bis auf weiteres auf monogen bedingte Krankheiten und die Onkologie beschränkt bleiben.

## Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (seien es somatische Eingriffe oder Keimbahninterventionen, sog. genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion.

Schwierigkeiten der Abgrenzung von Prävention, Rehabilitation und Enhancement bzw. Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangen eine Intensivierung der ethischen Reflexion. Wegen der unübersehbaren und derzeit unkontrollierbaren Risiken müssen Gendoping und andere Versuche zum genetischen Enhancement verboten werden.

Ethisch begründete moralische Urteile verbieten derzeit kategorisch jegliche Ansätze zu einer Keimbahntherapie.

## Öffentliche und private Forschungsförderung

Zentraleuropa (Großbritannien, Niederlande, Belgien, Frankreich, Italien, Deutschland und Schweden) hat sich derzeit in einigen klinischen und präklinischen Bereichen einen Entwicklungsvorsprung vor den USA erarbeitet. Die nationale Forschungspolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung haben zusammen mit den vernetzungsfördernden Anstrengungen der EU hierzu wesentlich beigetragen.

Das heißt, die Forschung zur somatischen Gentherapie in Deutschland ist international konkurrenzfähig. Das hohe Niveau kann jedoch nur bei hinreichend finanzieller Förderung seitens der öffentlichen Hand gesichert werden. Ideal wäre es, wenn vor diesem Hintergrund die öffentlichen akademischen Forschungsprogramme weiter ausgebaut und zudem das Vertrauen der Industrie zurückgewonnen werden könnte. Sollten die nur marginal vorhandenen Firmenaktivitäten in der Gentherapie weiter reduziert werden und translationale Strukturen nicht von der öffentlichen Hand finanziert werden, droht Deutschland der sukzessive Verlust der Infrastruktur, die für klinische Studien sowie für die Entwicklung gentherapeutischer Produkte und Verfahren notwendig ist.

## Literatur

DeReG-Datenbank = [http://www.dereg.de/dereg\\_new/dereg\\_extern/charts\\_05.faces](http://www.dereg.de/dereg_new/dereg_extern/charts_05.faces) - Stand: 30.09.2008

Eurobarometer 64.3 = Gaskell, G. et al. (2006): Europeans and Biotechnology in 2005. Patterns and Trends. Final Report on Eurobarometer 64.3. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.

Hampel, J.; Pfennig, U. (1999): Einstellungen zur Gentechnik, in: Hampel, J.; Renn, O. (Hrsg.): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie.

Wiley-Datenbank = <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/> - Stand: 30.09.2008

Winnacker, E.-L. et al. (2002): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.

Wolstenholme, G. (Ed.) (1963): Man and his Future. A CIBA Foundation Volume. London.

## Summary

At the present time, gene therapy is not the focal point of public interest. The reasons for this are obvious: The setbacks in the 1990s were followed by a phase of intense research; cell biological and molecular biological bases of ambitious new therapy concepts were not clear and the first therapeutic trials, which were met with euphoria, were obviously not yet fully developed. Since then new developments have taken place, mostly unnoticed by the public, and these are the theme of the study. The book 'Gene Therapy in Germany' attempts to give a comprehensive account of the current state of research and of the potential of gene therapy in Germany as well as an interdisciplinary analysis, taking into account scientific and medical facts, the legal framework, ethical implications and the perception and assessment by the public.

## Definition and Differentiation

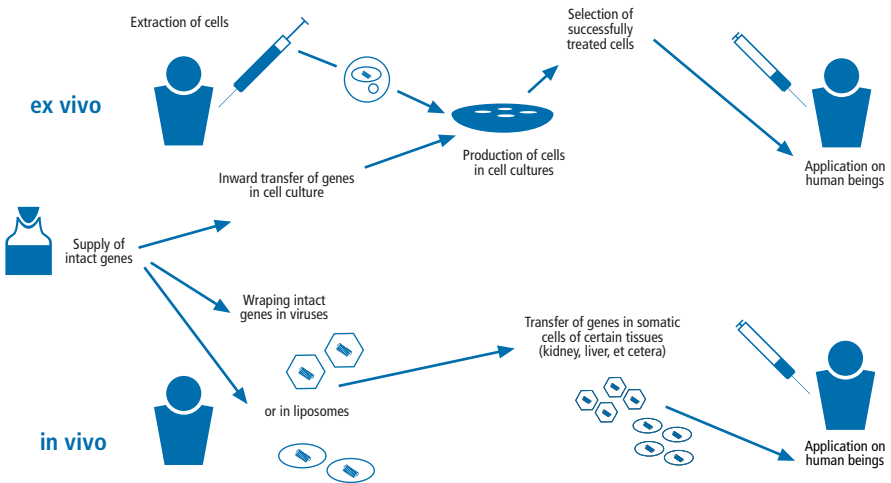
Gene therapy is an attempt to correct defects in the genetic material of a human being. In somatic gene therapy, genetic defects are modified only within the somatic cells. It aims to either eliminate these defects on the molecular level of the DNA by introducing correct genes or gene sequences, or to lessen the effects of genetic defects by introducing genes whose products kill damaged ('sick') cells, e.g. cancer cells.

The genes are transferred by using vectors, i.e. artificially constructed DNA molecules that mostly stem from viruses and carry the desired genetic information (Figure 1). It can be carried out *in vivo* (in the tissue of the patient), or *ex vivo* (in cells that will be subsequently transferred into the human body). Since stem cells can also be used in such cases, it is not possible to make a clear distinction between this procedure and stem cell therapy.

However, there is a distinct line between somatic gene therapy and germline therapy: The former is aimed at the patient's somatic cells, thus affecting only this one person; the latter changes the genome of the ovule or the sperm (or their predecessor cells) and will thus be passed on to the following generations. The authors of this volume – and the global scientific community – reject germline therapy. A special problem arises in so-called human enhancement, in which defects are corrected that are not necessarily pathologically relevant, and instead characteristics irrelevant in terms of illness are genetically altered; this applies to uses of somatic therapy as well as applications of germ line therapy.

Processes that affect gene expression and the splicing process in a regulating way, such as demethylations and processes mediated through small RNA molecules (siRNA) have not been included in the present study. Although considerable therapeutic potential is attributed to the latter, it does not constitute gene therapy in the strict sense.

Figure 1: Gene transfer methods



Source: Winnacker et al., 2002:30

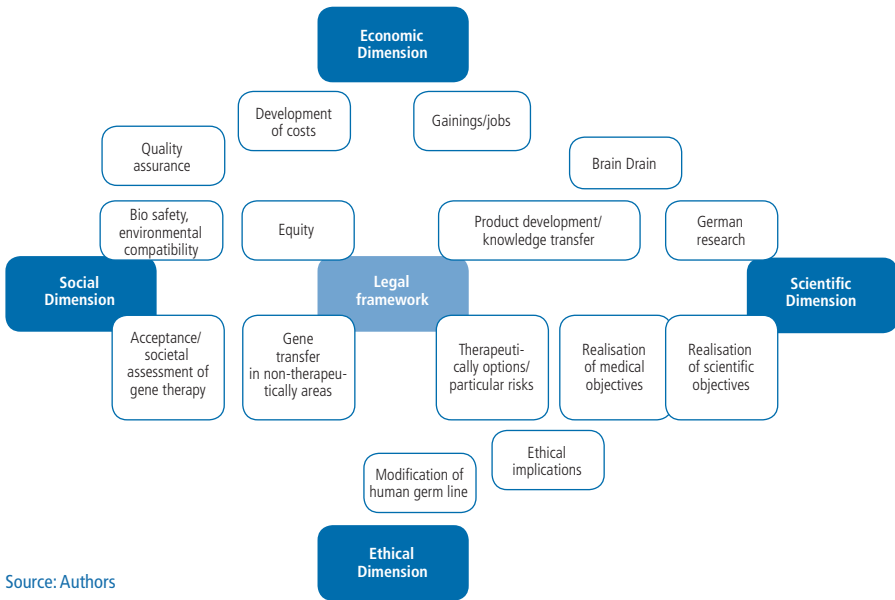
## Interdisciplinary Monitoring: Problem area analysis and indicators

The interdisciplinary approach of this volume and of the study group of the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities is based on indicator analysis. Based on defined 'problem areas', quantifiable descriptions (so-called indicators) were developed which help to evaluate the complex field of gene therapy. The defined 'problem areas' of gene therapy cover the scientific, social, ethical and economic aspects. The legal framework is placed in the centre of figure 2, because the legislature regulates and monitors the entire field of 'gene therapy'.

Numerical data from established sources is being compiled for certain selected indicators regarding these 'problem areas'. The value of such indicators is that they make it possible to gather measuring data on statements about criteria such as 'success' or 'acceptance', which cannot otherwise be quantified. Another advantage of such indicators is that they can show the development of the scientific field by means of time series analysis. This ideal situation is not always manifest, especially in cases where there is insufficient data on individual indicators. However, the indicator tables in the book also list such indicators.

Suitable indicators are, for example: The number of studies on gene therapy (internationally and in Germany, in chronological order), the effort invested in the research, the frequency of patents, licenses and publications, the number of companies active in the field and the number of researchers. Reliable and up-to-date numerical data is available for these indicators. It becomes apparent, for

Figure 2: Problem areas in the field of gene therapy



Source: Authors

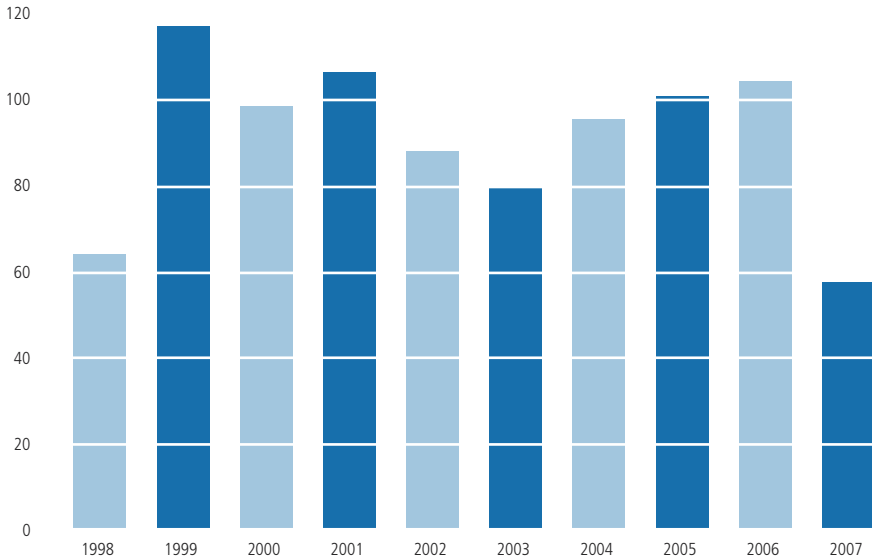
example, that most studies come from the US, that Great Britain is leading the way in Europe, and that currently only a small portion of the studies take place in the clinical phase III, the last stage before the approval procedure.

### The current state of research and medical application

Up to now, about 1400 clinical studies on gene therapy have been carried out worldwide, most of them in recent times (Figure 3). However, gene therapy has not yet entered medical practice; the studies were attempts to effect individual healing processes in individual patients using a gene therapeutic intervention. Only after the conclusion of the phase III studies will it be possible to determine whether gene therapy procedures are a dead-end street, whether they can be applied only in single cases or whether they can become generally applicable therapies. Even when this point is reached, it will be a long process before they are developed far enough for application and official admission. The applications of somatic gene therapies mainly pertain to cancer and monogenic diseases (i.e. diseases that are caused by a defect of one specific gene).

A qualified discussion about gene therapy requires knowledge of the procedures and proceedings employed. Therefore, the molecular biological methods will be presented in the book cursorily. Special emphasis will be given to vectors, since they are the predominant tool for introdu-

Figure 3: Number of gene therapy clinical trials (worldwide)



Source: Wiley-Database, Update March 2008

cing genetic material into cells. Vectors derived from viruses have the advantage that they often penetrate cells very efficiently by themselves; however, they also carry considerable risks. Aside from viral methods, there are non-viral methods for introducing genetic material into cells. One common characteristic of them all is that they can, in principle, enter every cell - and thus accidentally enter cells which are not affected by the disease that is to be treated (possibly even cells of the germ line).

For the reasons mentioned, gene therapy research is to a large extent vector research. The main concern is the safety and efficiency of the vectors, since the first gene therapeutic trials at the end of the last century failed because of safety issues. In 1999, a patient died of a severe immune reaction to an adenoviral vector that was used in the gene therapy for treating a lethal metabolic disorder at the University of Pennsylvania. Some time later, complications occurred in Paris after the successful genetic treatment of a severe immune deficiency disease: Several patients developed, usually years after the therapy, leukaemia. The vector used was a modified retrovirus known to cause cancer. In spite of this and other setbacks, these studies in particular provided a proof that gene therapy can work in principle.

The therapy experiments with fatal results and the inefficacy of many other trials did not spell the end for gene therapy experiments, however. The focus of research activity shifted back from clinical application to experimental research. At the present time, efforts are being turned to the development of viral vectors that use certain characteristics of the virus but do not possess

undesired characteristics such as the ability to reproduce. Desired characteristics are, for example, the ability to penetrate the cell membrane, the membrane of the cell nucleus in particular, and to integrate genetic information into the genome of the target cell. An undesired side effect, due to the dangers it poses to the ability to reproduce, is the proliferation in the tissue and the potential immunogenicity. In general retroviruses, including lentiviruses, adenoviruses and adeno-associated viruses are being used in experimental research today. However, as vectors for transfection experiments in humans, it is unlikely that retroviruses will be approved by the authorities because of their cancer-causing side effects.

Following the development of vectors that can potentially be used, and before approving clinical studies, the relevant authorities demand broad-ranging tests on the efficiency and biological safety of a vector for use in gene therapy. Among others, these authorities demand results on:

- ▶ purity and integrity of the gene therapeutic product,
- ▶ Biodistribution, i.e. it must be known which other cells besides the target cells could possibly (and accidentally) assimilate the vector. The specific focus of attention here is on germ line cells. Any risk of transfection must be ruled out or at least minimized.
- ▶ Genotoxicity, i.e. it must be known whether the vector, by implantation "in the wrong place" could cause a tumour to grow or trigger so-called programmed cell death (apoptosis).
- ▶ Immunotoxicity, i.e. it must be ruled out that the vector, the introduced gene, or its product will trigger a severe immune reaction. Like genotoxicity, immunotoxicity can also depend on the context and the dosage.
- ▶ Dosage, i.e. the amount of the gene therapy construct introduced. This is a particularly critical factor, since an insufficient dosage impairs the efficacy and an excessive dosage can give rise to genotoxic and immunotoxic side-effects.
- ▶ Release and mobility of the gene therapeutic agent and its interference with other therapeutic agents - thus far an area that has seen little research.

In principle, all these parameters can be tested in animal experiments or, in part, in cell cultures. But the inability to carry over animal or cell experiment results to human beings can lead to catastrophic misjudgements, as classical pharmaceutical research has repeatedly shown.

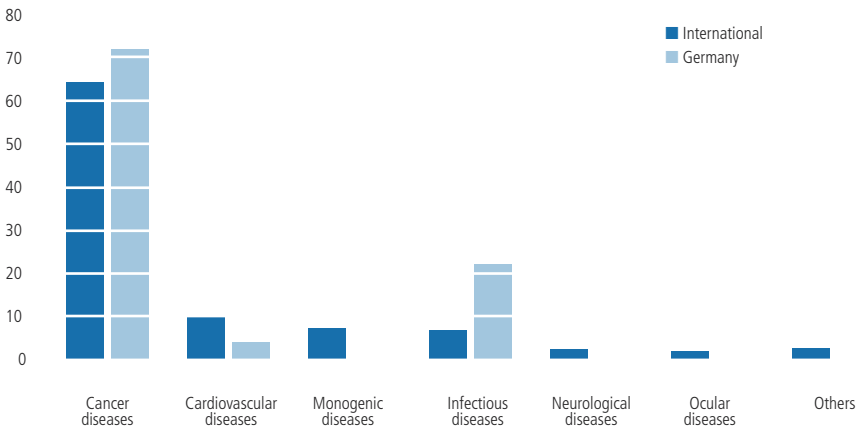
The methods of gene transfer require, beyond actual vector research, the development of supportive, so-called accessory technologies, such as technologies for the isolation and reproduction of cells. A major focal point here is the balance between the efficiency or stability of the gene therapeutic 'tools' and control over their reproduction in the target tissue. Excessive efficiency can cause not only positive therapeutic effects but also undesired side effects. Beyond these closely related cell biological technologies, developments in the fields of endoscopy, catheter technology, microsurgery and image-guided puncture technique are required, especially in cases of an in-vivo gene therapy. Moreover, monitoring procedures for tracking the success and side effects of a therapy are being developed, with the help of which genetically modified tissues and cells can be made visible at high resolutions and sensitivities.

Currently basic research and medical applications are occurring parallel in place and time. As has been common practice in the USA for decades, research groups working scientifically and molecular biologically are more and more often situated in close proximity to clinics. Today, 'molecular medicine' refers to the science that studies the molecular and bio-chemical causes of diseases and thus creates the basis for causal therapies. Three principles of operation are being pursued:

- ▶ the replacement of defective genes by means of gene technology
- ▶ the destruction of 'sick' (i.e. proliferating or pathologically acting) cells and tissues,
- ▶ the introduction of genetically modified cells, e.g. to replace cells that are no longer functional.

The indications for gene therapies are – as mentioned before – mainly monogenic diseases and cancer. Cancer is an indication that accounts for about two thirds of the studies globally, and in Germany as much as three quarters of the studies. Other indications are cardiovascular diseases (9%) and the classical genetically-caused diseases (8%).

Figure 4: Indications addressed by gene therapy clinical trials



Source: Wiley-Database, Update March 2008; DeReG-Database, Update May 2005

In China, a genetic technological therapeutic against cancer was approved as early as 2003 and has been used several thousand times (Gendicine™). Thus far, details of the therapy methodology have not been published in international journals however, and therapy records are rarely accessible to Western scientists. Despite these first medical applications it must again be stressed that somatic gene therapy is still far from being applied routinely in medical practice.

For the first time, gene therapy procedures have been tested for the treatment of very rare monogenic immune deficiency diseases (ADA-SCID and SCID-X1). have been tested. Other diseases against which gene therapies have been developed in Germany are chronic granulomatous disease



(CGD) and Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS). The use of blood stem cells from bone marrow for genetic correction and transplantation was no coincidence, since bone marrow is very responsive to transfection and transplantation. Adrenoleukodystrophy, which was first treated in 2007 in Paris, also belongs to this group of indications: In this case gene therapeutic treatment has proven effective in easing acute clinical symptoms, however, no long-term prediction on its clinical effectiveness can be made at present since no long-term data is yet available.

There is intense research on the gene therapeutic treatment of other frequent monogenic diseases such as haemophilia, thalassaemia and sickle-cell anemia, though all these gene therapy strategies are still in the early stages of clinical research.

Most clinical gene therapy studies are carried out in the field of oncology. Due to the complexity of cancer, therapeutic approaches do not aim to repair or replace mutated genes but to destroy the tumour cells

- ▶ by using cytotoxically acting genes/gene products,
- ▶ through the expression of gene products which act as an antigen
- ▶ through the activation of factors/signalling pathways which lead to an inhibition of growth or the destruction of the blood vessels that supply the tumour tissue (anti-angiogenesis).

Although most gene therapy projects are being conducted in the USA, Europe is taking on an increasingly important role, particularly in the field of immune therapy. Numerically, Germany is ranked third after the USA and Great Britain. In the Federal Republic of Germany, related research is mainly promoted by the German Research Foundation (DFG) and the Federal Ministry for Education and Research (BMBF); due to the huge potential market in the field of oncology, industrial companies are also involved in these developments. Moreover, gene therapy research is proving to be an attractive proposition for the new generation of academic scientists.

## Legal framework in Germany

According to German law, gene therapy is defined as a "medical treatment with gene transfer medicinal products" (section 4, paragraph 9 of the German Medicines Act). The legal admissibility of clinical tests is mainly based on an assessment of risks and benefits. Since every experiment in the field of gene therapy explores unknown scientific ground, the risks and benefits of a gene therapy are hard to predict at present and must be re-evaluated with every scientific development in this field. The following risks are taken into consideration:

- ▶ risks to the life, health and autonomy of the patients involved,
- ▶ direct risks to third parties and to the environment (e.g. risk of release),
- ▶ indirect ethical risks which emerge from the possibility of a germ line transfection (even accidental) and from a 'new eugenics'.

There is general consensus that the optimistic predictions prevalent 10 years ago concerning the expected limited risks can no longer be maintained. On the other hand, the 'Senate Commission on Genetic Research' of the German Research Foundation has expressed cautiously optimistic arguments regarding gene therapy research, at least for diseases that cannot be treated otherwise. However, the Senate envisages possible applications of gene therapy at some point in the distant future.

Bound formally and by law, gene therapy experiments, including clinical studies, are regulated by the Embryo Protection Law, the Gene Technology Law which regulates the pre-clinical field, the German Medicines Act, and the directive on the application of good clinical practice relating to the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (GCP directive) and finally the relevant paragraphs in the German Criminal Code.

The German Medicines Act regulates clinical trials on gene transfer medicinal products. It differentiates between different purposes, i.e. whether the objective is to gain scientific knowledge or to attempt to cure an individual patient. Approval for a clinical trial requires two steps to be taken: Firstly, consent must be granted by the ethics commission in charge and then by the Paul-Ehrlich-Institut. In order to reach a decision on gene therapy experiments, the ethics commissions have to consult an expert. Every case has to be decided on an individual basis.

A special case is somatic gene therapy in embryos: The Embryo Protection Law prohibits any intervention in embryos created *in vitro* or *in vivo*. Prenatal gene therapeutic treatment of a foetus, i.e. a therapy *in utero* is more feasible, since it is not subject to the embryo protection law or the criminal code. If it is carried out on the basis of a prenatal diagnosis, it is one of the potential options for the future.

Interventions in the cells of the germ line are prohibited by the Embryo Protection Law. At this point in time, they are categorically forbidden on ethical grounds. Indeed, the strongest argument against germ line therapy is being forwarded by the scientific community: In a system as complex as the human genome, the consequences of an intervention that may occur either directly in an individual or in later generations are not only unforeseeable technically but cannot be anticipated in principle. In any case, a germ line therapy would be technically impossible at this point in time. Moreover, there exist no medical indications for its application.

Non-therapeutic interventions into the human genome, so-called genetic enhancements, are currently discussed mainly in the context of gene doping. However the possibility of changing the genetic characteristics of an individual or of the human species has a long history of discussion, at least since the 'Man and His Future' symposium in 1962 (cf. Wolstenholme, 1963). More recently, the subject has re-surfaced as 'new eugenics'. Thus, one could focus on the 'unjust' – since it is unequal – distribution of genetic characteristics and demand its correction in order to achieve equality of opportunities. Aside from such – utopian – ideas, enhancement already occurs these days outside of gene technology, for example in cosmetic surgery and neuropharmacology (nootropics) and is accepted, at least in some parts of society.

Similarly to the distinction between therapeutic and enhancement applications, the line of what is ethically acceptable is drawn between somatic interventions and interventions in the germ line. The latter are in fact interventions into the development and evolution of mankind that have incalculable consequences for an individual and his offspring.

## Research-ethical implications of somatic gene therapy

The majority of the population has a generally positive attitude towards somatic gene therapy, although it can be assumed that new techniques will initially meet with fear and rejection. In the case of somatic gene therapy, the ethical postulate is accepted that scientific and medical practice should serve the welfare of mankind. This positive attitude is based on the assumed benefits of gene therapy and on the euphoric promises of healing by scientific means. The ethical discussion – analogous to the legal discussion – distinguishes between somatic and germ line therapy and between therapeutic and enhancing interventions. Somatic gene therapy with the aim of healing is thus considered ethically legitimate for its high moral goals.

Figure 5: Options of gene transfers

intention	therapy / prevention	enhancement
depth of engagement		
somatic cells	somatic gene therapy	gene doping
gametes	germ line therapy	improvement in the genetic fundamentals of offspring

This consensus has to be questioned however, and a risk-benefit assessment has to be taken into consideration: The risks are substantiated by the setbacks in the gene therapy experiments in the 1990s, the benefits by the successful 'proof of principle'. It has to be emphasized, that both arguments are based on a small number of cases for single indications or on treatments and clinical studies with few or single patients. Statistically reliable data is not available in most cases, and furthermore some of the studies were conducted a long time ago and in part undertaken without due regard for the official requirements or under illegal experiment conditions. For clinical studies in the near future and for the application of gene therapy studies on humans, the ethics commissions and the licensing authorities have to rely on limited data and require latitude of judgement at the moment.

Nonetheless, there are some ethical guidelines available: At this point in time, the application of gene therapies is ethically acceptable only in cases of severe or life-threatening diseases that cannot be treated using other methods. The first ethical prerequisite is the informed consent of the patient or, in the case of children and individuals who are unable to give their consent, the consent

of the parents or legal guardian. Whether the patient gives his consent depends predominantly on the opinion and expectations of the attending staff and the information available to them and then passed on to the patient. The individual benefit for the patient must be given priority; but the knowledge gains for future treatments must also be given ethical consideration. A line must be drawn here according to the ethical principle that people are not to be exploited. The result of these considerations is a stalemate that the attending doctor and the ethics commission in charge can only resolve through subjective evaluation. The Federal Medical Association and the German Research Foundation have formulated special procedural requirements and interpretable ethical guidelines. Additionally, the gene therapist can refer to single-case decisions made earlier by the ethics commissions, medical associations and licensing authorities.

The ethical issues concerning genetic technological interventions into the human germ line have already been discussed in relation to legal issues. Germ line therapy is rejected not only nationally but also internationally, for example by the European Society of Gene and Cell Therapy. The authorities do not officially discuss germ line therapy in Germany; they limit themselves to pointing out that it is prohibited. The ethical arguments for its rejection are the unmanageable risks, the slippery slope argument and the principle forbidding the exploitation of people. Its supporters, on the other hand, invoke the commandment to help the severely ill and to serve the welfare of mankind – although regarding this argument it has to be considered that there exist no medical indications for germ line therapy.

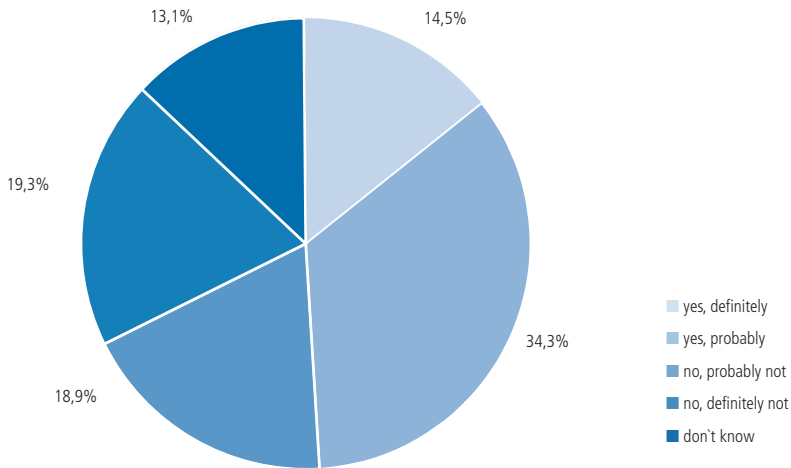
## Gene therapy in public perception

Unlike genetic engineering for agriculture and GM food, gene therapy only accounts for a small part of the public debate on gene technology. This may be attributed to the situation described above: Following initial setbacks, unspectacular cell biological basic research has been pursued for about a decade in order to create the prerequisites for successful therapies.

The 2005 Eurobarometer 64.3 survey provides well-founded data. The survey shows that in 2005 less than half of the respondents had heard about gene therapy (45% in Europe as a whole, 41% in Germany). However, acceptance was much higher than for the use of genetic technological procedures in agriculture. The 1997 Biotech Survey, for example, showed 70% acceptance for gene therapeutic procedures; among those who rejected gene technology in food only 9% were opposed to gene therapy (cf. Hampel/Pfennig, 1999). These figures can be explained by the positive expectations towards new medical therapeutic procedures. Since then, between 1997 and 2005, the public has become more sceptical, although its attitude towards gene therapy remains more positive than towards genetic engineering for agriculture and GM food. However, 20% of the respondents in Germany were strictly against gene therapy in 2005, twice the European average (Figure 6).

In further detail, it emerged that few respondents perceived significant benefits, probably due to the fact that no therapeutic applications are yet known. Women responded with more scepticism than men; the perception of benefits increased with higher levels of education. The perception of risks

Figure 6: Support of gene therapy in Germany



Source: Eurobarometer 64.3, 2005

was also significant: 54% of Germans regard gene therapy as risky: this figure is lower among 15- to 24-year-olds (44%), and higher among the over 64-year-olds (62%). It is notable that few Germans feel protected by the regulating authorities in charge. However, the level of trust in the regulating authorities to provide protection rises with education levels. Both groups, supporters and opponents of gene therapy, demand stricter regulation.

The acceptance of gene therapy does not follow, as with other technologies, the so-called deficit model – which means that deficits in the knowledge of gene therapy do not diminish acceptance. However, greater knowledge leads to greater polarization: the number of those who do not express an opinion decreases. Ultimately, the degree of knowledge about cells, genes and molecules correlates clearly with the acceptance of gene therapy. A similar correlation can be observed in the relation between the benefits expected and a positive attitude.

The complexity of the correlation of parameters such as risk-benefit perception and ethical acceptability render clear statistical statements impossible. The data are summarized, resulting in a typology of supporters, risk-tolerant supporters and opponents of gene therapy; these three types are, according to this analysis, represented in approximately equal proportions. The following results emerged concerning the willingness to participate in the public debate: Neither the majority of the supporters nor the majority of the opponents would participate in demonstrations. But there was a great difference in the respective groups' willingness to participate in discussions or hearings: Almost half of the opponents (43%) and only 22% of the supporters of gene therapy said that they would

not be willing to participate in a public debate on gene technology. Other criteria also showed that the supporters were more prepared to represent their interests.

Overall it can be stated that the general public is animated to a much lesser degree by gene therapy than by genetically modified food products – public opinion is less polarised. However, people are not fully convinced of the benefits of gene therapy and its ethical and practical innocuousness. Nonetheless, a significant majority supports therapeutic applications. While the critics of gene therapy explain their rejection primarily on ethical grounds, its supporters invoke scientific arguments. It is to be expected that this attitude will change as soon as new results reporting successes or failures in gene therapy studies enter public awareness.

## Core statements and recommendations

### Technology development and application

As a consequence of the human genome project, more than 2000 genes linked to diseases have thus far been identified. In principle, this facilitates a more targeted application of gene therapies. One prerequisite is, nonetheless, to eliminate the existing technical difficulties inherent in gene therapeutic approaches.

Following the setbacks in the 1990s, somatic gene therapy now focuses mainly on the development of more efficient and 'safer' vectors. This stimulates not only medical applications but also molecular and biological basic research. Furthermore, advances in accessory disciplines such as cell therapy, including stem-cell biological basic research, diverse imaging techniques and developments in molecular toxicology, will be important for the future of gene therapy.

Despite promising pre-clinical data none of the gene therapy approaches has proven itself adequate to replace conventional tumour therapies such as surgery, chemotherapy or radiation therapy. Nonetheless, the combination of gene therapy with other experimental or established conventional therapies seems to be a sensible and forward-looking option. Costs, risks and benefits of gene therapy approaches therefore have to be constantly compared to other approaches such as prevention or small molecule therapy. At this point in time it is not foreseeable when (and if at all) somatic gene therapy can be developed from the individual treatment of individual patients to a broader application for severe and common genetically caused diseases. Somatic gene therapy will, for the time being, be confined to monogenic diseases and oncology.

### Enhancement applications and germ line therapy

Non-therapeutic interventions into the human genome (somatic interventions as well as interventions into the germ line, so-called genetic enhancement) are currently under consideration, particularly in the context of gene doping.

The problematic differentiation between prevention, rehabilitation and enhancement, or doping in the context of gene therapeutic procedures requires an intensified debate on the ethical issues. Due to the incalculable and currently uncontrollable risks they pose, gene doping and other attempts at enhancement must be prohibited.

Ethically founded moral judgements categorically prohibit all attempts in the direction of germ line therapy at this point in time.

## Public and private research funding

Western Europe (Great Britain, the Netherlands, Belgium, France, Italy, Germany and Sweden) has, in certain clinical and pre-clinical areas, currently gained a development advantage over the USA. The national research policy of the German Research Foundation and the Federal Ministry for Education and Research has played an important role in this process, together with the network-building efforts of the EU.

It can be stated that research on somatic gene therapy in Germany is internationally competitive. However, these high standards can only be maintained if the state provides adequate funding. Under these circumstances, public academic research programmes should ideally be extended, Industrial partners' faith in gene therapies could be regained by this means. If the marginal private company activities in gene therapy are reduced further and translational structures fail to receive state funding, Germany could gradually lose the infrastructure necessary for clinical studies and for the development of gene therapeutic products and procedures.

## References

DeReG-Database = [http://www.dereg.de/dereg\\_new/dereg\\_extern/charts\\_05.faces](http://www.dereg.de/dereg_new/dereg_extern/charts_05.faces) - 30.09.2008

Eurobarometer 64.3 = Gaskell, G. et al. (2006): Europeans and Biotechnology in 2005. Patterns and Trends. Final Report on Eurobarometer 64.3. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities.

Hampel, J.; Pfennig, U. (1999): Einstellungen zur Gentechnik, in: Hampel, J.; Renn, O. (Hrsg.): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie.

Wiley-Database = <http://www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/> - 30.09.2008

Winnacker, E.-L. et al. (2002): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.

Wolstenholme, G. (Ed.) (1963): Man and his Future. A CIBA Foundation Volume. London.



Ferdinand Hucho,  
Bernd Müller-Röber,  
Silke Domasch,  
Mathias Boysen (2008):  
**Gentherapie  
in Deutschland.  
Eine interdisziplinäre  
Bestandsaufnahme.**

(= Forschungsberichte  
der Interdisziplinären  
Arbeitsgruppen der Berlin-  
Brandenburgischen  
Akademie der Wissen-  
schaften; Bd. 21)

ISBN 978-3-940647-02-3,  
Hardcover, 212 Seiten,  
EUR 39,90

- 1 Zusammenfassung, Kernaussagen und Handlungsempfehlungen**
  - 1.1 Zusammenfassung
  - 1.2 Kernaussagen und Handlungsempfehlungen
- 2. Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung**
  - 2.1 Gentherapie – Abgrenzungen und Untersuchungsdimensionen
  - 2.2 Problemaufriss und Aufbau des Buches
- 3. Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen**
  - 3.1 Entwicklung des Gentransfers
  - 3.2 Status quo klinischer Gentherapiestudien
  - 3.3 Aktueller wissenschaftlich-technischer Stand
    - 3.3.1 Prinzipielle Wirkprinzipien eines Gentransfers
    - 3.3.2 Gentransfervektoren
    - 3.3.3 Design von Transgenen
    - 3.3.4 Aspekte präklinischer Evaluierung von gentherapeutischen Produkten
  - 3.4 Medizinischer Sachstand anhand ausgewählter Indikationen
    - 3.4.1 Gentherapie bei genetisch bedingten Krankheiten
    - 3.4.2 Gentherapie bei onkologischen Erkrankungen
  - 3.5 Zusammenfassung
- 4. Rechtliche Rahmenbedingungen in Deutschland**
  - 4.1 Somatische Gentherapie am geborenen Menschen
    - 4.1.1 Nutzen und Risiken der somatischen Gentherapie
    - 4.1.2 Rechtsquellen für die Bewertung der somatischen Gentherapie



- 4.1.3 Generelle Zulässigkeit nach dem Embryonenschutzgesetz
- 4.1.4 Schutz vor Freisetzungsrissen in der präklinischen Entwicklung und der klinischen Anwendung
- 4.1.5 Allgemeine Anzeigepflicht und Herstellungserlaubnis
- 4.1.6 Klinische Prüfung und Anwendung von Gentransfer-Arztmitteln nach dem Arzneimittelgesetz
- 4.2 Somatische Gentherapien an Embryonen
- 4.3 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn

## 5. Forschungsethische Implikationen der Gentherapie

- 5.1 Das Konzept der somatischen Gentherapie als Ergebnis einer normativen Differenzierung
- 5.2 Ethische Einschätzung der therapeutischen Potenzials, der Risiken und Unsicherheiten von Gentherapiestudien
- 5.3 Modelle der Urteilsbildung in der deutschen Diskussion um einen somatischen Gentransfer
- 5.4 Ethische Fragen hinsichtlich eines Keimbahneingriffes
- 5.5 Schlussfolgerungen

## 6. Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement

- 6.1 Historische Entwicklung der Idee des Enhancement
- 6.2 Beispiele für denkbare genetische Enhancement-Maßnahmen
  - 6.2.1 Gendoping als Enhancement im Sport
  - 6.2.2 Neuro-Enhancement
  - 6.2.3 In-vitro-Eingriffe am frühen Embryo
- 6.3 Zusammenfassung

## 7. Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der bundesdeutschen Bevölkerung

- 7.1 Gentherapie und Öffentlichkeit
- 7.2 Datenbasis und Vorgehen
- 7.3 Bekanntheit der Gentherapie
- 7.4 Bewertung der Gentherapie
- 7.5 Wahrnehmung und Bewertung des Regulierungskontextes
- 7.6 Der kognitive Kontext der Bewertung
- 7.7 Die Bereitschaft zur Kommunikation
- 7.8 Fazit

## 8. Daten zu ausgewählten Indikatoren

## 9. Verzeichnisse

- Literatur
- Tabellen und Abbildungen
- Fachspezifische Abkürzungen und Glossar
- Beiträge und Gutachten



Forum W – Wissenschaftlicher Verlag  
 Mühlenweg 2  
 65597 Dornburg

Email: [verlag@forum-w.org](mailto:verlag@forum-w.org)  
 Fax: 06436 288838  
[www.forum-w.org](http://www.forum-w.org)

## Bisherige Publikationen

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Themenband zum Gentechnologiebericht. Dornburg, 2008.

Schmidtke, Jörg; et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Supplement zum Gentechnologiebericht. Limburg, 2007.

Müller-Röber, Bernd; et al.: Grüne Gentechnologie. Aktuelle Entwicklungen in Wissenschaft und Wirtschaft. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2007.

Wobus, Anna M.; et al.: Stammzellforschung und Zelltherapie. Stand des Wissens und der Rahmenbedingungen in Deutschland. Supplement zum Gentechnologiebericht. Berlin, 2006.

Hucho, Ferdinand; et al.: Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Berlin, 2005.

## Publikationen in Planung

2. Gentechnologiebericht.  
Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. Dornburg, 2009

Stammzellforschung in Deutschland.  
Aktuelle Entwicklungen und Tendenzen. Dornburg, 2010

Der aktuelle Stand der Reihe sowie einzelne Texte sind uunter anderem im Internet unter [www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de) einsehbar. An gleicher Stelle sind auch Hinweise auf aktuelle Vorträge, Workshops und Tagungen der Arbeitsgruppe zu finden.

# Mitglieder der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Members of the Interdisciplinary Study Group (September 2008)

Prof. Dr. Bernd Müller-Röber (Sprecher der Arbeitsgruppe / Coordination)  
Universität Potsdam, Institut für Biochemie und Biologie

Prof. Dr. Ferdinand Hucho (Stellv. Sprecher der Arbeitsgruppe)  
Freie Universität Berlin, Institut für Biochemie

Prof. Dr. Dr. Kristian Köchy  
Universität Kassel, Institut für Philosophie

Prof. Dr. Jens Reich  
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch

Prof. Dr. Hans-Jörg Rheinberger  
Max-Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Berlin

Prof. Dr. Karl Sperling  
Humboldt-Universität, Institut für Humangenetik, Charité Berlin

Prof. Dr. Anna M. Wobus  
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben

## Kontakt und Impressum

Gentherapie in Deutschland.  
Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme  
Themenband zum Gentechnologiebericht. Zusammenfassung

**Herausgeber**  
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der  
Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften  
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin [www.bbaw.de](http://www.bbaw.de)

**Inhaltliche Konzeption und Umsetzung**  
Dr. Silke Domasch, [domasch@bbaw.de](mailto:domasch@bbaw.de)

**Textredaktion**  
Dr. Mathias Boysen, [boysen@bbaw.de](mailto:boysen@bbaw.de)

Fax: 030 20370 444  
Url: [www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de)

**Realisation**  
TeilDrei Kommunikation, Dornburg

Berlin, Oktober 2008

Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Senatsverwaltung für Bildung, Wissenschaft und Forschung des Landes Berlin und des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften  
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“  
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin [www.bbaw.de](http://www.bbaw.de)  
[www.gentechnologiebericht.de](http://www.gentechnologiebericht.de)

Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities  
Interdisciplinary Study Group “Gene Technology Report”  
Jägerstraße 22/23 10117 Berlin [www.bbaw.de](http://www.bbaw.de)  
[www.gentechnologiebericht.de/gen/english-pages](http://www.gentechnologiebericht.de/gen/english-pages)

